

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **06279476 A**(43) Date of publication of application: **04.10.94**

(51) Int. Cl.

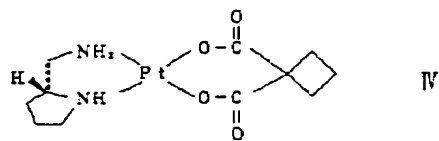
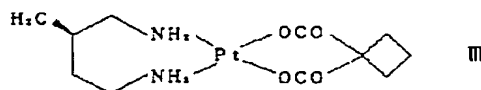
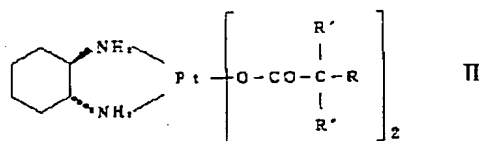
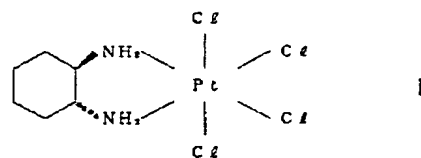
**C07F 15/00****C07B 57/00****G01N 30/48**(21) Application number: **05090712**(71) Applicant: **TANAKA KIKINZOKU KOGYO KK**(22) Date of filing: **25.03.93**(72) Inventor: **OKAMOTO KOJI****(54) METHOD FOR OPTICALLY RESOLVING  
OPTICALLY ACTIVE PLATINUM COMPLEX  
COMPOUND**

(57) Abstract:

**PURPOSE:** To obtain only one of optically rotatory substance in high purity, useful as a parent chemical, etc., for carcinostatic agents and having the pharmaceutical activity by readily, surely and quantitatively optically resolving the subject compound which is hard to optically resolve according to a conventional method using a specific method.

**CONSTITUTION:** A mixture of the (d)- with the (l)-isomers of a platinum complex compound such as formulas I to IV [e.g. tetrachloro(trans-dl-1,2-cyclohexandiamine)platinum (IV) complex] is optically resolved by the high- performance liquid chromatography using a column filled with a chiral packing to optically resolve the (d)- and the (l)-isomers of the platinum compound such as formulas I to IV. Furthermore, e.g. a packing obtained by adsorbing a cellulosic ester derivative on silica gel can be used as the chiral packing. The amounts of contaminating impurities can accurately be determined by comparing the peak areas of both the optically rotatory substances appearing in a chromatogram of the chromatography.

COPYRIGHT: (C)1994,JPO



(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-279476

(43)公開日 平成6年(1994)10月4日

(51)Int.Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

FI

技術表示箇所

C 0 7 F 15/00

F 9155-4H

C 0 7 B 57/00

3 9 0

7419-4H

G 0 1 N 30/48

W 8310-2J

審査請求 未請求 請求項の数 2 FD (全 5 頁)

(21)出願番号

特願平5-90712

(22)出願日

平成5年(1993)3月25日

(71)出願人 000217228

田中貴金属工業株式会社

東京都中央区日本橋茅場町2丁目6番6号

(72)発明者 岡本 浩治

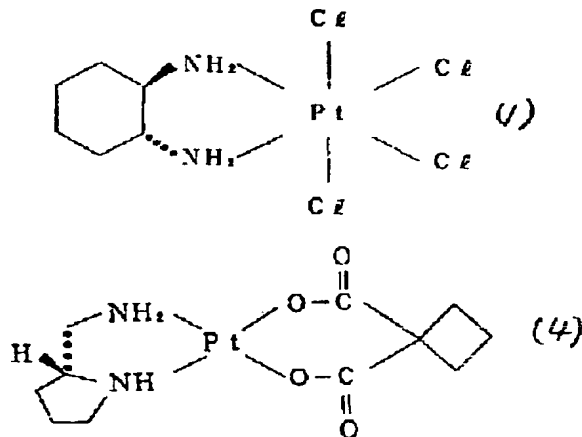
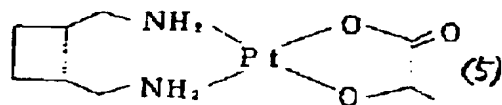
神奈川県平塚市新町2番73号 田中貴金属  
工業株式会社技術開発センター内

(54)【発明の名称】 光学活性な白金錯化合物の光学的分割方法

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 右旋性物質及び左旋性の白金錯化合物をほぼ完全に光学分割できる方法を提供する。

【構成】 式(1)(4)(5)等の右旋性物質及び左旋性物質の白金錯化合物の混合物をキラルな充填剤を充填したカラムを用いる高速液体クロマトグラフィーにより光学分割する。



(2)

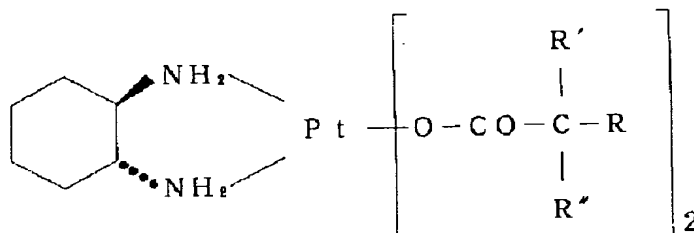
1

2

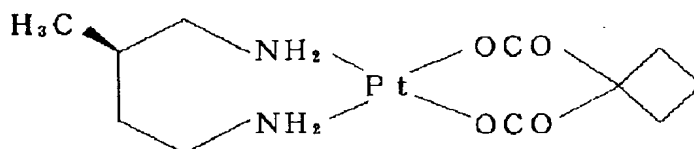
## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式（化1）、（化2）、（化3）、（化4）及び（化5）で示される白金錯化合物のd体及びl体を光学分割するための方法において、該d体及びl体の混合物をキラルな充填剤を充填したカラムを用いる高速液体クロマトグラフィーにより光学分割することを特徴とする光学活性な白金錯化合物の光学的分割方法。

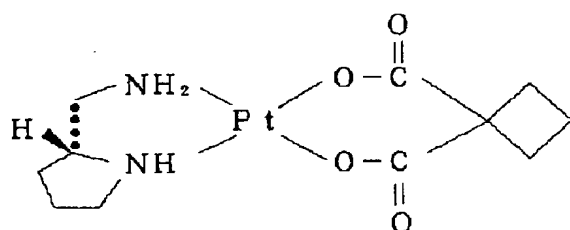
【化1】



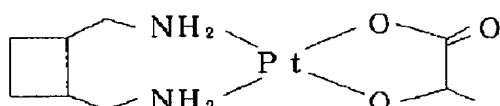
【化3】



【化4】

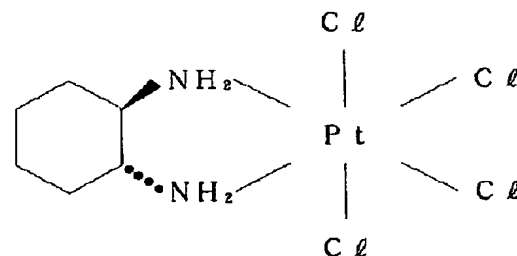


【化5】



【請求項2】 キラルな充填剤が、セルロースエステル誘導体、セルロースカルバメート誘導体、アミロースカルバメート誘導体、ポリメタクリル酸エステル、β-及びγ-シクロデキストリン、ポリメタクリルアミド誘導体、酸性糖タンパク、L-プロリン、ヒドロキシプロリン、L-バリン、(1R, 2S)-2-カルボキシメチルアミノ-1, 2-ジフェニルエタノールをシリカゲルに吸着又は結合させた充填剤、これらの充填剤に金属イオンを配位させた充填剤、及びタンパク質をアミノ化シリカゲルに吸着又は結合した充填剤、クラウンエーテルを充填した充填剤、及び(3-アミノプロピル)トリエトキシシラン処理したシリカゲルにキラルな尿素誘導体、N(3, 5-ジニトロベンゾイル)-(R)-フェニルグリシン、DNB-L-ロイシン、(S)-1-(α-ナフチル)エチルアミン、(S)-2-(4-クロロフェニル)イソ吉草酸に化学結合した充填剤から選択される1種または2種以上である請求項1に記載の方

\*



【化2】

\*

法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、右旋性及び左旋性の光学異性体の白金錯化合物の混合物から一方の光学異性体を光学的に分割するための方法に関する。

【0002】

【従来技術及び問題点】 従来から白金錯化合物は制ガン剤の原薬として公知であり、（化1）から（化5）の化合物は通常右旋性物質（d体）及び左旋性物質（l体）の混合物である。しかし一般に白金錯化合物のうち制ガン剤等として効力を有するのは右旋性物質及び左旋性物質のうちのいずれか一方のみである。例えば（化1）の白金錯化合物では右旋性物質のみが制ガン剤としての機能を有し、逆に左旋性物質は毒性を有している。

【0003】 右旋性の（化1）の化合物のみを得るために右旋性の原料を出発物質として使用しても、加熱等の操作が行われる間にもその光学異性が保持されるという保証はなく、多くの場合 100%の光学異性体を得ることはできない。しかし制ガン剤の原薬のように光学的な高純度を要求される場合には 100%に近い効率で前記右旋性物質及び左旋性物質を光学的に分割することが望ましい。

【0004】 更に従来は製造された白金錯化合物の光学純度を正確に決定する方法が存在しなかった。つまり従来の右旋性物質及び左旋性物質の混合物の純度は旋光度や円偏光二色性等を測定することにより間接的に推定していたにすぎない。目的とする白金錯化合物の純度を正確に算出できれば制ガン剤の原薬等として利用可能な

(化8)等の工業的価値を大きく増大させることになる。

#### 【0005】

【発明の目的】本発明は従来技術の上記問題点に鑑み、常法では光学分割が困難な光学的に活性な白金錯化合物を確実に右旋性物質及び左旋性物質に光学分割できる方法を提供することを目的とする。

#### 【0006】

【問題点を解決するための手段】本発明は、一般式(化1)、(化2)、(化3)、(化4)及び(化5)で示される白金錯化合物のd体及びl体を光学分割するための方法において、該d体及びl体の混合物をキラルな充填剤を充填したカラムを用いる高速液体クロマトグラフィーにより光学分割することを特徴とする光学活性な白金錯化合物の光学的分割方法である。以下、本発明の詳細について説明する。

【0007】本発明方法は、キラルな充填剤を充填したカラムを用いる高速液体クロマトグラフィーにより右旋性物質と左旋性物質の混合物をほぼ定量的に分割できるという本発明者らの知見に基づくものである。本発明方法により光学分割できる白金錯化合物は(化1)、(化2)、(化3)、(化4)及び(化5)で示される化合物であり、(化1)の化合物はその中心金属である白金原子に配位する6個の配位子のうちの2個のアミン基の結合方向により2種類の光学異性体つまり右旋性物質と左旋性物質を含む。これらの両光学異性体の構造的相違が非常に微少なものであるため、通常の方法では光学的に分割することができない。

【0008】本発明者らはこのような微少な構造的相違を利用して光学異性体を分割するために同様に光学活性のあるキラルな充填剤を使用して行うHPLC法に着目し、各種充填剤につき検討したところ、多くのキラルな充填剤により右旋性物質と左旋性物質の混合物である白金錯化合物の光学的分割を行うことができることを見出したのである。これらのキラルな充填剤としては、セルロースエステル誘導体、セルロースカルバメート誘導体、アミロースカルバメート誘導体、ポリメタクリル酸エステル、 $\beta$ -及び $\gamma$ -シクロデキストリン、ポリメタクリルアミド誘導体、酸性糖タンパク、L-プロリン、ヒドロキシプロリン、L-バリン、(1R, 2S)-2-カルボキシメチルアミノ-1, 2-ジフェニルエタノールをシリカゲルに吸着又は結合させた充填剤、これらの充填剤に金属イオンを配位させた充填剤、及びタンパク質をアミノ化シリカゲルに吸着又は結合した充填剤、クラウンエーテルを充填した充填剤、及び(3-アミノプロピル)トリエトキシシラン処理したシリカゲルにキラルな尿素誘導体、N-(3, 5-ジニトロベンゾイル)- (R)-フェニルグリシン、DNB-L-ロイシン、(S)-1-( $\alpha$ -ナフチル)エチルアミン、(S)-2-(4-クロロフェニル)イソ吉草酸等に化学結合し

た充填剤等があり、光学分割すべき白金錯化合物の種類に応じて、これらの充填剤の1種類を単独であるいは2種類以上を組み合わせ使用することができる。

【0009】これらの充填剤を使用するHPLC法によると、得られる高速液体クロマトグラフィーのクロマトグラムにより、前記混合物が右旋性物質及び左旋性物質とに完全に分割されるかあるいは分割が不完全であるかを確認することができるが、前記クロマトグラムに現れる両旋光性物質のピーク面積を比較することにより混入している不純物量を正確に定量することができる。このピーク面積比較法は検出用として紫外線を利用できるため、従来の旋光度や円偏光二色性による方法より優れた感度を示す。

#### 【0010】

【実施例】次に光学異性体の混合物である白金錯化合物の製造方法の一例、及び本発明方法による該光学異性体の光学的分割の実施例を記載するが、これらの実施例は本発明を限定するものではない。

#### 【0011】

【実施例1】塩化白金酸カリウム 56.25 g とトランス-d 1-1, 2-シクロヘキサジアミン 15.48 g を水0.35リットルに溶解混合し、3時間攪拌して反応を進行させた後濾取し、シス-ジクロロ(トランス-d 1-1, 2-シクロヘキサジアミン)白金(II)の黄色針状結晶を得た。次に過酸化水素 100ml を加えて酸化を行い、続いて濃塩酸30mlを加えることによりテトラクロロ(トランス-d 1-1, 2-シクロヘキサジアミン)白金(I V)錯体結晶を80%の収率で得ることができた。

【0012】次にこの粗結晶22.4mgをメタノール50mlに溶解した溶液をサンプルとして以下の条件の高速液体クロマトグラフィー(HPLC法)で目的とするテトラクロロ(トランス-1-1, 2-シクロヘキサジアミン)白金(IV)(= (+)589-[PtCl<sub>4</sub>(R,R-dach)]) (以下d体ともいう)をテトラクロロ(トランス-d-1, 2-シクロヘキサジアミン)白金(IV)(= (-)589-[PtCl<sub>4</sub>(S,S-dach)]) (以下l体ともいう)から分離し、更に光学的純度を測定した。

【0013】カラム: OC (ダイセル化学工業株式会社製、セルロースカルバメート誘導体をシリカゲルに吸着させた充填剤)を充填した内径 4.6 mm、高さ25cmのガラス製カラム

移動相: エタノール/メタノール=30/70 (容量比)

流量: 0.2ミリリットル/分

カラム温度: 40℃

検出: 紫外線 254 nm

旋光 589 nm

この条件で光学分割したクロマトグラムを図1に示した。図1の上段は単位時間当りの溶出量を 254 nmにおける相対紫外線吸収量として示したものであり図1の下段は単位時間当りの溶出量を相対旋回度として示した

10

20

30

40

50

ものである。又得られた (+)589-[PtCl<sub>4</sub>(R,R-dach)] の光学純度は 100% ((-)589-[PtCl<sub>4</sub>(S,S-dach)]) は 0.05% 未満) であった。

【0014】なお光学純度は次の HPLC 法のスタンダード (+)589-[PtCl<sub>4</sub>(R,R-dach)] を内部標準とした内部標準法により決定した。即ち、スタンダード (-)589-[PtCl<sub>4</sub>(S,S-dach)] とスタンダード (+)589-[PtCl<sub>4</sub>(R,R-dach)] のピーク高さ比に対して、スタンダード 1 体とスタンダード d 体の成分量比をプロットして検量線を作成し、次に同一条件の下で実施例及び比較例の d 体を HPLC 法により測定し、得られた 1 体と d 体のピーク面積比から検量線にて被検成分の量を求め、試料中の 1 体含有率を算出した。次に算出した 1 体の含有率を用いて次式にて光学純度を e. e. (エナンチオマー過剰率) として求めた。

光学純度 (%) = e. e. (%) = [(d 体含有率) - (1 体含有率) / (d 体含有率) ÷ (1 体含有率) × 100]

この際の相対標準偏差 (RSD) は最大で約 0.1% であり、又検量線の直線性の相関係数は 0.9995628 であり、良好な直線性を示した。

#### 【0015】

【比較例 1】実施例 1 の光学分割されていないトランス-1-1, 2-シクロヘキサンジアミンの代わりに、アルドリッチ社製、東京化成株式会社製、和光純薬株式会社製の光学分割されている 3 種類のトランス-1-1, 2-シクロヘキサンジアミンを使用したこと以外は実施例 1 と同様にしてテトラクロロ (トランス-1-1, 2-シクロヘキサンジアミン) 白金(IV)の粗結晶を得た。この粗結晶をクロマト法で処理せずに、そのまま光学純度を測定したところ、3 種類とも 98.5% であった。これにより出発物質として光学活性化化合物を使用しても得られる白金錯化合物は両旋光物質の混合物となってしまうことが判る。

#### 【0016】

【実施例 2】実施例 1 と同様の方法にてシス-ジクロロ (トランス-d 1-1, 2-シクロヘキサンジアミン) 白金(II)の黄色針状結果を得た。これに 2 倍モル量の硝酸銀と反応させ、生成した塩化銀をろ過にて除き、2 倍モル量のネオデカン酸と反応させシス-ビス-ネオデカナト (トランス-d 1-1, 2-シクロヘキサンジアミン) (化 2) の白金錯化合物を製造した (300℃ 以上で分解)。この白金錯化合物を使用して実施例 1 と同じ HPLC 法により光学純度を決定した。この際の相対標準偏差は最大で約 0.5% であり、又検量線の直線性の相関係数は 0.9993281 であり、良好な直線性を示した。

#### 【0017】

【実施例 3】塩化白金酸カリウム 56.25 g と当モル量の (2R)-2-メチル-1, 4-ブタンジアミンを反応させ、シス-ジクロロ ((2R)-2-メチル-1, 4

-ブタンジアミン) 白金(II)錯体を得た。次に 2 倍モル量と硝酸銀と反応させ、生成した塩化銀をろ別後、シス-1, 1-シクロブタン-ジカルボン酸と反応させることにより、シス-1, 1-シクロブタン-ジカルボキシラト (2R)-2-メチル-1, 4-ブタンジアミン白金(II), NK 121 の粗結晶を得た。この白金錯化合物を使用して実施例 1 と同じ HPLC 法により光学純度を決定した。この際の相対標準偏差は最大で約 1.0% であり、又検量線の直線性の相関係数は 0.9971753 であり、良好な直線性を示した。

#### 【0018】

【実施例 4】塩化白金酸カリウム 56.25 g と当モル量の (R)-2-アミノメチル-ピロリジンとを反応させ、シス-ジクロロ (R)-2-アミノメチル-ピロリジン白金(II)錯体を得た。これに 2 倍モル量の硝酸銀と反応させ、生成した塩化銀をろ別後、シス-1, 1-シクロブタンジカルボン酸と反応させることにより、シス-1, 1-シクロブタンジカルボキシラト (R)-2-アミノメチルピロリジン白金(II), DWA 2114 R の粗結晶を得た。この白金錯化合物を使用して実施例 1 と同じ HPLC 法により光学純度を決定した。この際の相対標準偏差は最大で約 1.5% であり、又検量線の直線性の相関係数は 0.9965372 であり、良好な直線性を示した。

#### 【0019】

【発明の効果】本発明の方法は、(化 1)、(化 2)、(化 3)、(化 4) 及び (化 5) で示される 1, 2-シクロヘキサンジアミン異性体の白金(IV)錯化合物の d 体及び 1 体を光学分割するための方法において、該 d 体及び 1 体の混合物をキラルな充填剤を充填したカラムを用いる高速液体クロマトグラフィーにより光学分割することとを特徴とする光学活性化白金錯化合物の光学的分割方法である。(請求項 1)。本発明方法によると、キラルな充填剤の特性を利用して、微少な構造的相違しか有せず通常の光学分割法では分割できない右旋性物質と左旋性物質の混合物から成る白金錯化合物の光学分割を容易に行うことができる。そして制ガン剤の原薬として利用できる白金錯化合物の場合には薬学的活性を有する一方の旋光体のみから成る純粋な試薬を提供できるため有用である。

【0020】しかも本発明方法の HPLC 法による分割では、得られる高速液体クロマトグラフィーのクロマトグラムに現れる両旋光性物質のピーク高さを比較することにより混入している不純物量を正確に定量することができ、光学純度の決定を併せて行うことも可能になる。本発明方法に使用できるキラルな充填剤としては、セルロースエステル誘導体、セルロースカルバメート誘導体、アミロースカルバメート誘導体、ポリメタクリル酸エステル、β-及び γ-シクロデキストリン、ポリメタクリルアミド誘導体、酸性糖タンパク、L-ブロリン、

ヒドロキシプロリン、L-バリン、(1R, 2S)-2-カルボキシメチルアミノ-1, 2-ジフェニルエタノールをシリカゲルに吸着又は結合させた充填剤、これらの充填剤に金属イオンを配位させた充填剤、及びタンパク質をアミノ化シリカゲルに吸着又は結合した充填剤、クラウンエーテルを充填した充填剤、及び(3-アミノプロピル)トリエトキシシラン処理したシリカゲルにキラルな尿素誘導体、N(3, 5-ジニトロベンゾイル)-(R)-フェニルグリシン、DNB-L-ロイシン、(S)-1-( $\alpha$ -ナフチル)エチルアミン、(S)-10

2-(4-クロロフェニル)イソ吉草酸に化学結合した充填剤等があり(請求項2)、光学分割する白金錯化合物のの種類や他の条件に応じて、これらの中の1種類を単独で2種類以上を組み合わせ使用することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】上段は実施例1における単位時間当たりの溶出量を254nmにおける相対紫外線吸収量として示したものであり、下段は単位時間当たりの溶出量を相対旋回度として示したものである。

【図1】

